

Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção



ARTIGO DE REVISÃO

Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento

Antimicrobial resistance: a review of the challenges in the search for new treatment alternatives

Resistencia a los antimicrobianos: una revisión de los desafíos en la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11580>

Recebido em: 18/01/2018

Aceito em: 26/06/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Simone Aquino

siaq06@hotmail.com

Rua Diogo Vaz, 169- apto 81. Bairro Cambuci,
São Paulo/SP, Brasil. CEP: 01527-020.

Moisés Oliveira da Silva,¹ <https://orcid.org/0000-0002-7411-2406>

Simone Aquino.¹ <https://orcid.org/0000-0003-1445-6490>

¹Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Os antimicrobianos correspondem a uma classe de fármacos mundialmente empregados no tratamento de inúmeras patologias desencadeadas por microrganismos. Nos últimos anos, em decorrência do aumento da resistência bacteriana, principalmente por patógenos potencialmente nocivos para a saúde, têm-se despertado gradativamente a necessidade pela busca de novas substâncias com o intuito de conter as infecções desencadeadas nos ambientes hospitalares e na comunidade. Em razão disso, o desafio é a busca por novas pesquisas relativas às novas substâncias com atividades antimicrobianas ou sob a averiguação que demonstraram notória efetividade quando testados frente às bactérias, comparando-as aos já empregados. **Conteúdo:** A revisão bibliográfica, pertinente ao assunto, baseada em artigos publicados nas revistas indexadas no Scielo, Science Direct, Bireme, Medline e Pubmed, apontou novos estudos e evidenciaram que há novas substâncias em desenvolvimento ou já disponíveis com significativa atividade antimicrobiana capaz de reduzir, de forma seletiva, alguns microrganismos emergentes ou multirresistentes em um curto período de tempo, bem como ao longo prazo. **Conclusão:** Visto que há novas fontes naturais sendo exploradas e que podem contribuir para a síntese de novos fármacos com propriedades antimicrobianas, vislumbram-se novos antimicrobianos a serem inseridos no mercado e na prática clínica.

Descritores: Bactérias. Pesquisa. Fármacos.

ABSTRACT

Background and Objectives: The antimicrobials correspond to a class of drugs worldwide used in the treatment of numerous pathologies triggered by microorganisms. In recent years, due to the increase in bacterial resistance, mainly by potentially harmful pathogens for health, the need for the search for new substances has been gradually awakened in order to contain the infections triggered in hospital settings and in the community. Therefore, the challenge is the search for new research regarding the new substances with antimicrobial activities or under the investigation that demonstrated a remarkable effectiveness when tested against the bacteria, comparing them to those already employed.

Content: The bibliographic review, relevant to the subject, based on articles published in the journals indexed in Scielo, Science Direct, Bireme, Medline and Pubmed, pointed out new studies and evidenced that there are new substances in development or already available with significant antimicrobial activity capable of reducing, selectively, some emerging or multiresistant microorganisms in a short period of time, as well as in the long term. **Conclusion:** Since new natural sources are being explored and may contribute to the synthesis of new drugs with antimicrobial properties, new antimicrobial agents can be inserted in the market and clinical practice.

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):472-482. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: DA SILVA, Moisés Oliveira; AQUINO, Simone. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11580>>. Acesso em: 17 jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11580>



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Keywords: Bacteria. Research. Drugs.

RESUMEN

Justificación y objetivos: Los antimicrobianos corresponden a una clase de fármacos a nivel mundial empleados en el tratamiento de numerosas patologías desencadenadas por microorganismos. En los últimos años, debido al aumento de la resistencia bacteriana, principalmente por patógenos potencialmente nocivos para la salud, se ha despertado gradualmente la necesidad por la pesquisa de nuevas sustancias con el fin de contener las infecciones desencadenadas en los ambientes hospitalarios y en la comunidad. En consecuencia, el desafío es la búsqueda de nuevas pesquisa relativas a las nuevas sustancias con actividades antimicrobianas o bajo la investigación que demostraron notoria efectividad cuando son probadas frente a las bacterias, comparándolas a los ya empleados. **Contenido:** La revisión bibliográfica, pertinente al tema, basada en artículos publicados en las revistas indexadas en Scielo, Science Direct, Bireme, Medline y Pubmed, apuntó nuevos estudios y evidenciaron que hay nuevas sustancias en desarrollo o ya disponibles con significativa actividad antimicrobiana capaz de reducir, de forma selectiva, algunos microorganismos emergentes o multirresistentes en un corto período de tiempo, así como a largo plazo. **Conclusión:** Dado que existen nuevas fuentes naturales que se explotan y que pueden contribuir a la síntesis de nuevos fármacos con propiedades antimicrobianas, se vislumbran nuevos antimicrobianos a ser insertados en el mercado y en la práctica clínica.

Palabras Clave: Bacterias. Investigación. Fármacos.

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos mais tradicionais é atualmente um dos maiores e mais consideráveis obstáculos para a saúde pública; em razão de apresentar consequências clínicas drásticas e preocupantes tanto para hospitais quanto para a sociedade.¹ O uso indiscriminado dos antimicrobianos ocorre desde a descoberta da penicilina de maneira corriqueira. Muitos microorganismos patogênicos foram se adequando a estes compostos farmacológicos que, até então, eram administrados com objetivo primordial de exterminá-los, tornando os seus efeitos (posteriormente) muitas vezes ineficazes.²

Hoje, o fenômeno designado de “superbactérias” costuma ser um dos principais assuntos debatidos em diversos países desenvolvidos ou em desenvolvimento.³ Segundo a *World Health Organization* (WHO) *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Treponema pallidum*, são exemplos notórios de bactérias que vêm apresentando resistência aos antimicrobianos. Outro patógeno que conjuntamente com os acima citados tem despertado a atenção da comunidade científica é o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que foi responsável por 480.000 novos casos de tuberculose multirresistente e que destes, no ano de 2014, 123.000 casos foram detectados e relatados.⁴

Como a maioria destes microrganismos proliferam-se rapidamente, associados ao uso indevido ou excessivo destes medicamentos pela população, a cada dia se tornam mais rápidos e oportunos no desenvolvimento de resistência aos mesmos.⁵ A WHO apontou a necessidade dos governos em incentivar o desenvolvimento de novos antibióticos de baixo custo adaptados a necessidade mundial. Segundo um estudo prognóstico realizado em 2014 pelo governo britânico, cerca de 10 milhões de indivíduos morrerão (por ano) até 2050 consequentes de infecções resistentes, retrocedendo-nos para uma nova “Era das Trevas”.³

Em vista disso, as indústrias farmacêuticas enfrentam desafios para o desenvolvimento constante de novos medicamentos, tratamentos e estratégias a fim de sanar essa calamidade global, como ocorre na aplicação

de estudos envolvendo substâncias isoladas de bactérias com atividade inibitória sobre o crescimento de outros microrganismos com resistência ainda em curso.⁶

Visando ampliar a discussão sobre este tema que é de extrema relevância social, visto que interferem diretamente sob a saúde humana, o objetivo do presente trabalho é evidenciar o estado da arte na busca por novas substâncias ou moléculas com notório potencial antimicrobiano, frente às bactérias multirresistentes, que estejam em desenvolvimento ou que foram recém-lançadas ou já disponíveis na atualidade.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura pela análise de pesquisas relevantes sobre o assunto, demonstrando lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos e que darão suporte para a prática clínica, onde se efetuou um estudo de natureza descritiva, sustentado em dados coletados de fontes secundárias, sendo o objetivo principal a síntese dos estudos sobre novos fármacos, moléculas ou adjuvantes eficazes na terapia antimicrobiana ou sobre as novas alternativas terapêuticas, construindo uma conclusão observacional de cada estudo, que trataram de questões análogas ou correspondentes, permitindo uma análise do conhecimento fundamento sobre o tema investigado.

A busca dos artigos científicos se deu em uma primeira fase empregando-se os seguintes descritores em português e inglês: “controle microbiano”, “novas alternativas antimicrobianas”, “novos antimicrobianos”, “novos antibióticos”, “microbial control”, “new antimicrobial alternatives”, “new antimicrobials”, “new antibiotics” e “new antibiotic molecules”, através das bases de dados *Scielo*, *Publish or Perish*, *Bireme*, *Medline* e *Pubmed*, além da busca na base de dados *Science Direct*.

Os critérios de inclusão utilizados para a busca foram artigos publicados entre os anos de 2016 e 2017, visando selecionar os trabalhos mais recentes que tiveram grande impacto social e científico, incluindo manuscritos nacionais e internacionais que trataram objetivamente sobre novas pesquisas relacionadas a potenciais subs-

tâncias antimicrobianas, bem como documentos relacionados ao registro de novas drogas por agências de saúde internacionais. Os critérios de exclusão incluíram teses, anais de congressos ou conferências, relatórios técnicos ou artigos que não tratavam exclusivamente do tema exposto.

A seleção dos artigos foi ponderada por meio dos títulos dos trabalhos, bem como dos resumos dos trabalhos a fim de se verificar se os mesmos abrangiam o intuito desta revisão. Posteriormente, houve um mapeamento das produções científicas, baseando-se no ano de publicação das mesmas; periódicos em que estavam indexadas; tipo de estudo empregado e objetivo do trabalho em questão. Os autores declaram que não houve conflitos de interesses e que seguiram as recomendações éticas brasileiras e internacionais para a elaboração da presente revisão.

Fundamentos para a resistência bacteriana

Desde a descoberta da antibiose por Alexander Fleming em 1928, embora esse achado tenha representado um grande progresso para a humanidade, as doenças infecciosas ainda permanecem como uma das principais causas de morte em todo o mundo, expandindo-se de forma brusca nos últimos 15 anos.⁷

A propagação de microrganismos patogênicos resistentes aos antimicrobianos existentes tornou-se um transtorno crescente em virtude de seu potencial infeccioso intransigente acarretando-nos a uma *era pós-antibiótica*, o que tem sido classificado por alguns profissionais e pesquisadores da área como uma fatalidade internacional.⁸ O uso demasiado e equivocado dos antibióticos pela população é um dos fatores mais significativos relacionados à dissipação de bactérias resistentes. O *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) estima que de todos os medicamentos prescritos atualmente na antibioticoterapia hospitalar, cerca de metade dos antimicrobianos são usados de maneira equivocada.⁹

Outro fator de surgimento das bactérias resistentes está associado aos antibióticos administrados na agropecuária anualmente em animais, correspondendo a 75% de toda a fração de medicamentos consumidos em alguns países, influenciando diretamente a microbiota ambiental.⁸ Microrganismos resistentes como *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) são provenientes de animais. Diante disso, países da União Europeia proibiram o emprego na agropecuária desses medicamentos desde 2006. O *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu uma política somente a partir de 2012 requerendo aos governadores das unidades federativas dos Estados Unidos a limitação do uso destes fármacos na agropecuária.⁸

A WHO emitiu uma notificação iminente e preocupante para aos órgãos públicos de saúde, requerendo-se que diversos países elaborassem condutas no conflito a esta problemática. Em seu Relatório Global de Vigilância em Resistência Antimicrobiana divulgado em 2014, a WHO evidenciou sete espécies de microrganismos de extrema relevância global (Quadro 1).¹¹

nismos de extrema relevância global (Quadro 1).¹¹

Quadro 1. Microrganismos resistentes aos antibióticos segundo o alerta global da WHO.¹¹

Patógeno	Antibiótico de resistência
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporinas de terceira geração e aos carbapenêmicos
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina
<i>Salmonella</i> spp.	Fluoroquinolonas
<i>Shigella</i> spp.	Fluoroquinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Susceptibilidade reduzida a cefalosporinas de terceira geração

No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária divulgou na edição do Diário Oficial em 2011 a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 20, estabelecendo sobre os serviços prestados pelos farmacêuticos nas dispensações dos medicamentos antimicrobianos em farmácias e drogarias de território nacional, assim como também determinou um novo prazo para a validade das receitas destes medicamentos a fim de limitar seu uso indiscriminado pela população.¹²

Ainda assim, consideráveis instituições de saúde pública internacionais vêm relatando constantemente o aparecimento de novos genes de bactérias resistentes como uma vulnerabilidade social estabelecendo-se esforços para implantação de novas políticas, diretrizes e cuidados na investigação e progressos na exploração destes microrganismos.¹³

Sob outra perspectiva o desenvolvimento de novos antimicrobianos seguros e eficazes não tem acompanhado igualmente a evolução da resistência bacteriana, devido a inúmeras indústrias farmacêuticas recuarem em função da redução dos incentivos econômicos e das exigências regulatórias árduas pelo poder público. Porém, nos últimos anos, o setor reduziu a demanda novamente e é preocupante que os esforços para a descoberta de novos medicamentos antimicrobianos tenham decrescido, pois mais da metade atualmente empregues nas situações clínicas de alto risco são produtos resultantes deste setor.^{14,15}

As razões pelas quais muitas empresas abandonaram a pesquisa e desenvolvimento (P&D) sobre novos antibióticos se dá em consequência dos longos anos de pesquisa, da falta de retorno do investimento e rápido desuso dos antibióticos causados pela resistência microbiana. Além do mais, há uma proposição desvantajosa pois, o comércio destes medicamentos é relativamente pequeno e implica intimamente sobre a recuperação dos gastos apresentados pelas mesmas ao longo da pesquisa e ensaios.¹⁴ Assim, emerge-se o paradoxo da necessidade de novas substâncias antimicrobianas, apesar do expresso regresso no desenvolvimento das mesmas pelas indústrias farmacêuticas.¹⁵

Quadro 2. Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos.

Ação	Mecanismo	Fonte
Síntese de enzimas	Enzimas β -lactamases, inativam fármacos, tornando-o incapaz de interagir com seu receptor alvo que, são proteínas (<i>Penicillin Binding Proteins</i> , PBPs) e que constituem a parede celular.	Oliveira, 2014 ²⁰
Diminuição da absorção de moléculas exógenas	Alvos bacterianos são intracelulares ou localizados na membrana citoplasmática, para tanto o fármaco necessita adentrar estas barreiras biológicas para que exerçam sua atividade, sobretudo as com caráter hidrofílico que utilizam porinas como os as tetraciclina e algumas fluoroquinolonas, limitando o afluxo destas substâncias do meio externo.	Oliveira, 2014 ²⁰
Bombas de efluxo	Ejeção de variadas substâncias para o meio extracelular, assegurando-se desta maneira que não haja comprometimento do seu material genético.	Lopes, 2009 ²¹
Alteração na conformação do local de ação	O antibiótico precisa se ligar a um determinado ponto (sítio) da bactéria para interferir em seu metabolismo. A alteração na conformação do local de ação dos medicamentos impede com que o antibiótico exerça interação no seu sítio de ligação ou mesmo provocando redução da afinidade do mesmo pelo fármaco.	Lin et al., 2015 ¹⁷
Aquisição de material genético	Por meio de transferências, como a conjugação, que envolve o contato entre células bacterianas ou por intermédio de elementos genéticos móveis, como os plasmídeos e transposons, que desempenham um papel crucial no desenvolvimento e disseminação da resistência antimicrobiana entre organismos clinicamente relevantes nos hospitais.	Lin et al., 2015 ¹⁷

Mecanismos de resistência

A maioria dos compostos antimicrobianos são moléculas sintetizadas naturalmente, o que favorece o desenvolvimento de mecanismos de resistências de muitos microrganismos através de mutações, síntese de substâncias bacterianas capaz de suprimir a ação do antibiótico ou aquisição de genes resistentes oriundos, comumente, de outros microrganismos presentes no meio.¹⁷ A busca por novos compostos com atividades antimicrobianas ainda se baseiam sobre os mesmos mecanismos de ação, conforme citados no quadro 2.^{18,19}

A identificação de novos agentes que atuem fora desses mecanismos tradicionais ou intrínsecos é, portanto, algo decisivo para a solução das adversidades que circundem a resistência aos medicamentos atuais.^{21,22} Para tanto, há uma busca incessantemente por novas substâncias, examinando recursos naturais antes inexplorados, a fim de se descobrirem novas alternativas para que se possa reverter esta fatalidade.²¹ Em alternativa, o efeito benéfico proveniente da associação de duas drogas ou mais, vem apresentando-se mais intenso do que quando administradas de forma isolada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando-se a pesquisa sobre novas drogas antibióticas ou adjuvantes com elevado potencial antimicrobiano, foram encontrados 633.881 artigos científicos publicados nas bases de dados *Scielo*, *Publish or Perish*, *Bireme*, *Medline* e *Pubmed*, sendo destes 41.453 artigos da base *Science Direct*. Adotando-se os critérios estabelecidos e fazendo uso dos descritores "new antibiotic molecules" pode-se refinar a pesquisa em 16.300 artigos e, após a seleção dos títulos, foram obtidas 426 publicações relacionadas às novas fronteiras do conheci-

mento. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 40 artigos que abordavam unicamente da temática em questão, que se encontravam disponíveis na íntegra. A análise dos artigos se deu primeiramente na leitura dos resumos e dos resultados obtidos, seguido de posterior leitura plena dos mesmos.

Destes estudos que compuseram esta revisão, 36 dispuseram de abordagens quantitativas e 4 de revisão da literatura. Sobre essa perspectiva, manifestou-se o fundamento de estudos a respeito desse tema, essencialmente na abordagem de métodos mistos, que envolveram dados quantitativos e qualitativos em um mesmo estudo, unicamente tencionando complementar essas abordagens na medida em que evidenciavam palavras e números, possibilitando assumir resultados condizentes aos obstáculos indagados no mesmo estudo.

Novas drogas aprovadas pelo FDA

De acordo com Sukkar, houve uma notável queda no número de aprovações de novos antibióticos nos EUA, como demonstrado na figura 1, ao longo do período entre os anos de 1983 a 2011.¹⁵

Entretanto, Bal et al. apontaram que em 2009 vários antibióticos foram disponibilizados e aprovados por agências reguladoras para uso clínico, como daptomicina e linezolida, amplamente utilizados, bem como outros agentes, tais como ceftarolina, ceftobiprole, dalbavancina, oritavancina, tedizólido e telavancina.¹⁶ A busca pelo sinergismo entre novas drogas ou substâncias, do mesmo modo, ainda carece de ser mais aprofundado com os medicamentos já disponíveis na terapêutica, tendo em vista menor toxicidade ao usuário.²³

Entre os anos de 2013 a 2017 houve novos registros de antimicrobianos aprovados pelo FDA, que estão listados no quadro 3.

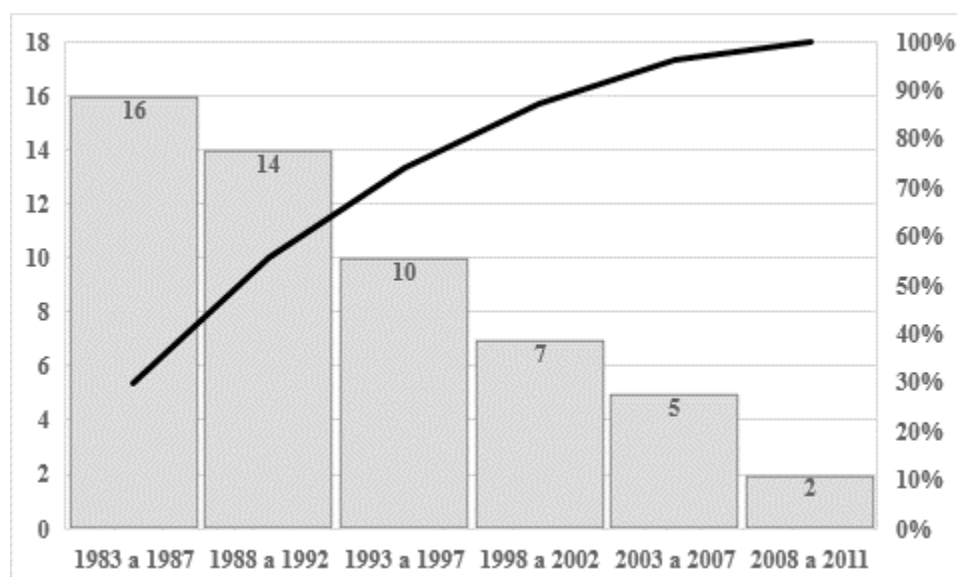


Figura 1. Queda do número de novos antibióticos aprovados nos EUA entre 1983 a 2011.¹⁵

Quadro 3. Novos antimicrobianos registrados no FDA entre 2013 a 2017.

Droga	Ano / Indicações	Fonte
Telavancina	Aprovado em junho de 2013. Indicado para pneumonia hospitalar associada a ventilação, causada por <i>Staphylococcus aureus</i> .	FDA ¹⁰
Dalbavancina	Primeiro antimicrobiano endovenoso aprovado pelo FDA, em maio de 2014. Designado para o tratamento de infecções bacterianas agudas da pele (<i>Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections</i> - ABSSSI) em regime de duas doses.	Leuthner et al., 2016 ²⁴
Tedizolida	Em junho de 2014 o FDA aprovou o Sivextro® (tedizolid) um antibacteriano da classe das oxazolidinonas para o tratamento de infecções agudas da pele (ABSSSI) causadas principalmente por bactérias Gram-positivas em adultos.	Fala, 2015 ²⁵
Oritavancina	Lipoglicopeptídeo semissintético ministrado por via intravenosa em dose unitária, aprovado pelo FDA em 2014, para o tratamento de infecções agudas da pele (ABSSSI) provocadas por bactérias resistentes.	Brade, Rybak, Rybak, 2016 ²⁶
Ceftolozana + Tazobactam	Em 2014 o FDA sancionou sua comercialização. É oriundo da combinação entre ceftolozana, uma cefalosporina da 5ª geração, e tazobactam, um inibidor da <i>B</i> -lactamase. Nos ensaios clínicos de fase III a demonstrou-se ser um fármaco seguro e eficaz para tratamento intravenoso de infecções urinárias complicadas e intra-abdominais em adultos em associação com metronidazol.	Giancola et al., 2016 ²⁷
Ceftazidima + Avibactam	Aprovado em fevereiro de 2015 para uso e infecções intra-abdominais causadas por <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Providencia stuartii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	FDA ²⁸ Duin, Bonomo ²⁹
Bezlotoxumab	Aprovado pelo FDA em outubro de 2016. Zinplava é um anticorpo monoclonal humano que se liga à toxina B de <i>C. difficile</i> e neutraliza seu efeito.	FDA ²⁸
Delafloxacin	Aprovado pelo FDA em junho de 2017. É uma fluoroquinolona desenvolvida para o tratamento de infecções bacterianas agudas da pele (ABSSSI).	Candel, Peñuelas, 2017 ³⁰

Diferentemente da vancomicina, dalbavancina permite ser administrada por via oral com maiores intervalos devido sua meia-vida prolongada, além de possuir atividade antimicrobiana de amplo espectro.^{24,29} É um antibacteriano lipoglicopeptídeo semissintético de segunda geração que interfere na síntese da parede celular bacteriana por meio da ligação na porção terminal d-alanil-d-alanina do peptídeoglicano, impossibilitando o desenvolvimento da reticulação, Apesar de Belley et al.

apontarem sua atividade reduzida *in vitro* quando comparado ao oritavancina, Leuthner et al. constataram *in vivo* que dalbavancina apresentou atividade bactericida contra distintas cepas de bactérias Gram-positivas, como MRSA e espécies de *Streptococcus*, como o *Streptococcus pyogenes*.^{24,31}

Tal como esta, a tedizolida possui uma meia-vida prolongada, permitindo que seja administrado com maiores intervalos também, entretanto diferentemente da

dalbavancina, tedizolida encontra-se disponível em formulações intravenosas e orais, propiciando uma melhor adesão ao tratamento por outros pacientes apresentando novas possibilidades no mercado.³¹ Seu mecanismo de ação baseia-se na intervenção da síntese proteica bacteriana por intermédio da ligação na subunidade 50S dos ribossomos, demonstrando a atividade bacteriostática da substância contra múltiplos patógenos resistentes dos gêneros *Streptococcus*, *Enterococcus* e *Staphylococcus*, incluindo MRSA.²⁵ Segundo um estudo comparativo concretizado por entre a tedizolida e a linezolida, um antimicrobiano sintético de amplo espectro, evidenciou-se que embora esta substância tenha sido administrada em dosagens seis vezes menores em pacientes com lesões superficiais, apresentou efetividade equivalente.²⁵

Outra alternativa efetiva e segura é oritavancina que, embora estruturalmente similar à vancomicina, distingue-se dessa em razão da adição de um grupo altamente hidrofóbico, que melhora a interação com peptídeos distintos do terminal d-alanil-d-alanina, presentes em certos microrganismos resistentes à vancomicina.²⁶ Também inibe a ação da enzima transpeptidase, fundamental para a polimerização do peptídeoglicano, afetando a integridade da parede celular. Em testes realizados *in vitro* oritavancina desempenhou atividade bactericida evidente quando comparado à vancomicina e a dalbavancina e o mesmo desempenho foi validado *in vivo* por Corey et al. no tratamento de pacientes com infecções de pele causadas por patógenos Gram-positivos, assegurando ser uma alternativa terapêutica eficaz para o tratamento de ABSSSI.^{31,32}

Segundo Giancola et al. a associação entre a ceftolozana e o tazobactam revela-se igualmente significativa efetividade contra algumas cepas Gram-negativas resistentes a variados fármacos, incluindo alguns isolados de *K. pneumoniae* e *E. coli*, produtoras de β -lactamase, e algumas espécies de *Pseudomonas* resistentes, assim como contra algumas Gram-positivas do gênero *Streptococcus* spp.²⁷ Seu mecanismo realiza-se por inibição das proteínas de ligação da penicilina (PBPs) através da ceftolozana, principalmente da PBP1b, PBP1c e PBP3, à medida em que o tazobactam garante que a ceftolozana não sofra hidrólise das enzimas β -lactamases de classe A e algumas β -lactamases de classe C.²⁷

Tal como agem a ceftolozana e o tazobactam, o componente ceftazidima é uma cefalosporina de 3ª geração com ação bactericida, atua contra certas bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, mediada através da associação às proteínas de ligação da penicilina (PBPs), enquanto que o avibactam inibe as enzimas β -lactamases que as inativam protegendo a ceftazidima da degradação pelas mesmas, não influenciando sobre a atividade da ceftazidima contra organismos ceftazidimes sensíveis. Sua administração se dá por infusão intravenosa a cada 8 horas, utilizando-se a dose de 2mg de ceftazidima com 500mg de avibactam, principalmente nos casos de infecção urinária hospitalar.²⁹

Bezlotoxumab, não menos importante que os demais, é especificamente indicado para reduzir a re-

corrência da infecção por *Clostridium difficile* (CDI) em pacientes com 18 anos ou mais que estão recebendo tratamento antibacteriano e apresentam alto risco de recorrência do CDI. É disposto na forma de injeção para infusão intravenosa em dose única proporcional a 10 mg/kg administrado durante 60 minutos. É um anticorpo monoclonal humano que liga a toxina B de *C. difficile* com uma constante de dissociação de equilíbrio (Kd) de $<1 \times 10^{-9}$ M. Bezlotoxumab inibe a ação da toxina B e evita os seus efeitos sobre células de mamíferos, porém não se liga à toxina A de *C. Difficile*.²⁸

Por fim, delafloxacina possui um mecanismo de ação baseia-se na inibição de duas enzimas bacterianas envolvidas na replicação de material genético, DNA-girase (topoisomerase II) e topoisomerase IV. Em estudos *in vivo* esta atividade foi confirmada tanto por via intravenosa quanto por via oral em modelos de infecção pulmonar produzidos por *S. aureus*, *S. pneumoniae* e *K. pneumoniae*. Manifestou uma evidente atividade contra patógenos Gram-positivos incluindo MRSA e Gram-negativos como *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, encontrando-se disponível em formulações intravenosas e oral. Delafloxacina mostrou-se um potente ativo contra isolados de *N. gonorrhoeae in vitro*, e cepas padrões com diversos perfis de resistência antimicrobiana.^{30,33}

Antibiótico oriundo de cepas nasais

Em 2016, cientistas da Universidade de Tübingen em parceria com Centro Alemão de Pesquisa em Infecções descobriram um novo antibiótico obtido através da bactéria *Staphylococcus lugdunensis*, que habita a cavidade nasal humana.²² A substância bactericida, denominada de lugdunina, é um peptídeo cíclico contendo tiazolidina, eficaz no combate a patógenos multirresistentes como os *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE) e MRSA, tornando-se um raro exemplo de composto bioativo sintetizado por meio de bactérias pertencentes à microbiota humana, estabelecendo uma nova classe de terapêutica de antimicrobianos.²² Segundo Zipperer et al., no decorrer do estudo, os pesquisadores constataram que a colonização por *Staphylococcus aureus* em indivíduos positivos para *Staphylococcus lugdunensis* era insignificante (5,9%) quando comparados a indivíduos negativos (34,7%). Em experimentos com camundongos, a lugdunina aplicada topicamente foi capaz de erradicar parcialmente ou totalmente infecções cutâneas provocadas pela bactéria *Staphylococcus aureus*.²²

Pressupõe-se que essa substância possa ser empregada sistematicamente, em razão de não apresentar quaisquer sinais de toxicidade em amostras de soros humanos. Todavia, por não ser um composto hidrossolúvel, isso poderia dificultar sua absorção pelo organismo, verificando-se a possibilidade de alteração estrutural química do mesmo a fim de torná-lo propício a incorporação nas diversas formas farmacêuticas e de fácil aplicação.²²

Pseudouridimicina

Uma parceria entre cientistas da Universidade Rutgers em New Jersey, juntamente com a companhia de

biotecnologia italiana Naicons, resultou na descoberta de um antibiótico oriundo de microrganismos isolados de uma amostra de solo, coletada na Itália e com notória efetividade frente a bactérias resistentes.³⁴

A pseudouridimicina é um dipeptídeo conjugado que possui um amplo espectro por atuar como um inibidor análogo de nucleosídeo seletivo da RNA polimerase (RNAP) bacteriana, enzima responsável pelo reconhecimento específico da região promotora que desencadeia o processo de transcrição gênica; ocupando o local de ligação do nucleosídeo-trifosfato (NTP), utilizada aditivamente com outros antibióticos, como a rifampicina.³⁴

Este é o primeiro antibiótico capaz de interagir com o sítio de ligação específico do NTP, graças a uma cadeia lateral que compreende esta região, evitando dessa maneira influência sobre a RNA polimerase humana. Nos testes *in vitro* mostrou-se um potente e seletivo inibidor da RNAP bacteriana inibindo o crescimento de bactérias Gram-positivas, como *S. pyogenes*, e de Gram-negativas, como *E. coli*. Em testes realizados *in vivo*, este potente antibiótico foi capaz de extinguir a peritonite em camundongos, provocada por *Streptococcus pyogenes*.³⁴

Substância extraída de bactérias provenientes de formigas

Uma nova espécie de *Streptomyces*, bactéria denominada *S. formicae* foi isolada de uma formiga africana do gênero *Tetraponera* (*Tetraponera penzigi*) e demonstrou que produz novos policetídeos pentacíclicos. O teste de formicamicinas contra isolados clínicos de MRSA e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE) demonstrou que são inibidores muito potentes desses microrganismos, visto que os compostos formicamicinas, são semelhante às fasamicinas identificadas a partir da expressão heteróloga de clones isolados do DNA ambiental. O trabalho destacou os benefícios de explorar nichos ecológicos incomuns para novas cepas de actinomicetos e novos produtos naturais.³⁵

Teixobactina

No ano de 2015, uma associação de pesquisadores da Alemanha, Reino Unido e Estados Unidos anunciaram a descoberta de uma substância derivada da cultura de microrganismos isolados do solo, com ação antibiótica em que a resistência de alguns patógenos emergentes não foi detectada. A teixobactina é uma substância química com propriedade antimicrobiana promissora para o tratamento de infecções crônicas, causadas por *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, bem como para MSRA.⁶ Testes realizados *in vivo* e administrando-se a substância por via intravenosa, comparando-a com fármacos como vancomicina, ciclofosfamida e amoxicilina, evidenciou-se ser uma alternativa terapêutica promissora suprimindo diversas infecções, sem efeitos colaterais.⁶

Constatou-se que a teixobactina age mediante o bloqueio de alvos distintos da via de síntese da parede celular destes patógenos, tais como o lipídio II e do lipídio III, precursores respectivamente do peptídeoglicano e do ácido teicóico que constituem também a membrana

plasmática de alguns organismos; viabilizando desta maneira a liberação de autolisinas e, consequentemente, na destruição destes microrganismos.⁶

Peptídeos antimicrobianos isolados do dragão de Komodo

O *Varanus komodoensis*, conhecido como dragão de Komodo, é apontado atualmente como o maior lagarto terrestre, nativo das ilhas do sudeste da Indonésia, alimentando-se principalmente de carcaças de invertebrados que habitam sua região. Sua imunidade inata tem chamado a atenção em diversos cientistas no mundo, devido a presença de espécies de bactérias potencialmente patogênicas habitarem sua cavidade bucal.¹⁹ Pesquisas realizadas recentemente por cientistas da Universidade George Mason dos Estados Unidos evidenciaram propriedades antimicrobianas através de fragmentos provenientes de peptídeos catiônicos (CAMPs) identificados no sangue deste réptil.¹⁹

Estes fragmentos de proteínas atuam como parte elementar do sistema imunológico inato e auxiliam a produção de anticorpos contra infecções bacterianas.^{36,37} Dos 48 peptídeos identificados pelos pesquisadores, 47 são oriundos de proteínas de histonas, consideradas por suas atividades antimicrobianas; onde destes produziram-se oito peptídeos que posteriormente foram empregados contra dois tipos de "superbactérias", a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus*.¹⁹

O resultado do teste evidenciou que sete, dos oito peptídeos sintetizados, mostraram-se eficazes para exterminar ambas as bactérias cultivadas em laboratório, enquanto um mostrou-se eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁹ No entanto, ainda que a sequência dos peptídeos nativos intactos já esteja especificada, informações que se referem aos mecanismos pelos quais estes são sintetizados ou regulados ainda são desconhecidos.¹⁹

Nanoantibiótico e nanoemulsão

Cientistas brasileiros do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM) de Campinas criaram um nanoantibiótico capaz de conter a resistência bacteriana. Trata-se de uma associação de nanopartículas de prata ao antibiótico ampicilina, contendo uma camada mais externa revestida por sílica otimizada.³⁸

Em testes preliminares realizados no laboratório pelos pesquisadores, o nanoantibiótico mostrou-se potente contra cepas de *Escherichia coli* sem ocasionar efeitos tóxicos sobre as células humanas.³⁶ Apesar de seu mecanismo de ação não ter sido completamente esclarecido, cogita-se que enquanto o antibiótico haja por meio de ligações irreversíveis ao aminoácido serina no sítio ativo das PBPs, interrompendo a síntese da parede celular, bem como inibindo enzimas, como transpeptidases e carboxipeptidases, as nanopartículas de prata agem como um agente citotóxico para as mesmas.³⁸

Por outro lado, as nanopartículas de prata, quando administradas de forma isoladas no organismo, podem resultar em efeitos indesejáveis e, por essa razão, novas possibilidades estão sendo estudadas para a substitui-

ção da prata por outras moléculas mais compatíveis ao organismo e que possam promover o mesmo efeito.³⁸ Uma saída para tal obstáculo é o desenvolvimento de nanoemulsões que são gotículas fundidas de óleo e água que contém alta energia, por ser termodinamicamente estável. Ao se ligar com os lipídeos das membranas de patógenos, liberam parte da energia contida na emulsão, levando à lise celular bacteriana.³⁹

Inibidor bomba de sódio respiratória

Uma variedade linhagem de bactérias, como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae*, dispõem da bomba de sódio respiratória localizada na membrana celular como fonte energética para a sua sobrevivência. Dispondo-se desse conhecimento pesquisadores do Centro de Pesquisa Hospitalar Albrechtsen de St. Boniface e da Universidade de Manitoba do Canadá, desenvolveram uma substância capaz de bloquear esse mecanismo mesmo em baixas concentrações.¹⁸

A nova substância nomeada de PEG-2S, desenvolvida a partir da korormicina, um antibiótico inicialmente isolado da bactéria marinha *Pseudoalteromonas* spp., mostrou-se ser um inibidor altamente seletivo da bomba de sódio, prevenindo a proliferação de diversas espécies de bactérias, não manifestando toxicidade para às células humanas constatando-se ser uma escolha segura, bem como não influenciou as bactérias da flora gastrointestinal¹⁷. Em testes realizados nas vesículas da membrana sub-bacteriana isolada de *Vibrio cholerae* e *Chlamydia trachomatis*, suprimiu a proliferação de tais bactérias assegurando sua atividade inibitória, garantindo-se ser uma substância terapêutica atrativa para o tratamento de

infecções sexualmente transmissíveis, pulmonares, orais, gengivais e oculares.¹⁸

Bactericida nativo da castanheira

Recentemente, pesquisadores do Instituto de Tecnologia de Alimentos (ITAL) de Campinas encontraram uma nova espécie de fungo coletado da castanheira-do-Brasil das regiões amazônicas, o *Penicillium excelsum*.³⁹ Apesar de pouco se conhecer sobre a espécie recém-descoberta, sabe-se que diversos fungos do gênero *Penicillium* produzem substâncias proveitosas para a indústria farmacêutica, aptas para o combate de infecções. Essa nova espécie, por sua vez, apesar de ter sido pouco explorada até o momento representa uma das novas possibilidades para confrontar a resistência microbiana.⁴⁰

Pesquisas relacionadas a novas moléculas antibacterianas

Devido ao aumento global das infecções resistentes aos antibióticos, novas moléculas com atividade antimicrobiana estão sendo desenvolvidas. As abordagens tradicionais na busca de compostos naturais e não naturais resultara na descoberta da maioria dos antibióticos atualmente disponíveis, porém esse caminho produziu poucos antibióticos novos nas últimas décadas. De acordo com o quadro 4 novas alternativas estão sendo exploradas na busca de novos antimicrobianos.

CONCLUSÃO

A Era pós-antibióticos, em que infecções consideradas atualmente como irrelevantes não serão mais sa-

Quadro 4. Novas tendências de pesquisa na busca de novos antimicrobianos.

Journal	Autores/ país	Título	Foco do estudo
Biochemical Pharmacology	Fields, Lee, McConnell, 2017. ⁴¹ EUA e Espanha	Using bacterial genomes and essential genes for the development of new antibiotics	Dados genômicos bacterianos na descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos.
Journal of Inorganic Biochemistry	Barbosa, Guedes, Silva et al., 2017. ⁴² Brasil	Synthesis and evaluation of the antibiotic and adjuvant antibiotic potential of organotin (IV) derivatives	Complexos de organotina (IV) como agentes antibacterianos ou adjuvantes de antibióticos.
Biochimica et Biophysica Acta (BBA)	Yao J, Rock CO, 2016. ⁴³ EUA	Bacterial fatty acid metabolism in modern antibiotic discovery	A síntese de ácidos graxos bacterianos como alvo de espectro estreito para a descoberta de antibióticos.
Biochemical Pharmacology	Park JW, Nam SJ, Yoon YJ, 2017. ⁴⁴ Coreia.	Enabling techniques in the search for new antibiotics: Combinatorial biosynthesis of sugar-containing antibiotics	Biossíntese combinatória de antibióticos contendo açúcar.
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	González-Bello C, 2017. ⁴⁵ Espanha.	Antibiotic adjuvants – A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics	O uso de "adjuvante antibiótico" em combinação com um antibiótico como inibidores de β-lactamase.
Microbial Pathogenesis	Bezerra CF, Camilo CJ, Silva MKN, 2017. ⁴⁶ Brasil	Vanillin selectively modulates the action of antibiotics against resistant bacteria	A vanilina é um composto fenólico que modificou seletivamente a atividade de antibióticos contra bactérias multirresistentes.
Bioorganic & Medicinal Chemistry	Luther A, Bisang C, Obrecht D, 2017. ⁴⁷ Suíça.	Advances in macrocyclic peptide-based antibiotics.	Os produtos naturais baseados em peptídeos macrocíclicos para novos antibióticos contra Gram positivos e Gram-negativos.

náveis, talvez esteja se aproximando progressivamente, ainda que seja uma problemática fortemente sobressaltada, mas pouco encarada como relevante por grande parte da população. Os problemas que circundem a resistência bacteriana tornam-se uma ameaça cada vez mais preocupante aos órgãos públicos de saúde e a menos que medidas eficientes no combate a tais bactérias sejam desenvolvidas e implantadas, não teremos como reverter este cenário.

Os antibióticos, que nas últimas décadas transformaram a medicina e salvaram incontáveis vidas e civilizações, estão ameaçados em decorrência da evolução de determinados microrganismos. O uso excessivo de antibióticos na medicina, na agricultura, bem como o uso equivocado e demasiado pela população, mostra-se como um fator agravante e determinante para o desenvolvimento de bactérias resistentes.

Sob outras perspectivas, é notório que pesquisas e desenvolvimento de novos compostos farmacológicos levam muito tempo e dinheiro para serem concretizados, do mesmo modo que é perceptível que é mais lucrativo para algumas indústrias farmacêuticas desenvolverem fármacos destinados ao tratamento de doenças crônicas ao invés de medicações com atividade antimicrobiana, que geralmente são utilizados por um curto período de tempo quando comparados a outras aplicações terapêuticas.

Ainda no que diz respeito ao desenvolvimento de novos agentes antibióticos, uma ampla fonte ainda encontra-se inexplorada na natureza. Lugdunina, teixobactina e a formicamicina, são alguns dos exemplos em que se alcançaram resultados satisfatórios, corroborando que haja um amplo leque de alternativas com alto potencial antibiótico úteis para a elaboração de novos fármacos com o propósito de extinguir esta adversidade.

Por outro ponto de vista, ceftolozana associada ao tazobactam é um exemplo de que ainda pode-se aperfeiçoar ou associar duas ou mais substâncias com ação sinérgicas já conhecidas com grande eficiência, evidenciando que a colaboração entre pesquisadores de diferentes áreas, bem como aproveitar o que já temos ao nosso alcance resulte em novos progressos.

Pesquisadores do mundo inteiro, dentre os quais cientistas brasileiros, continuam buscando incessantemente desenvolver pesquisas relacionadas ao assunto, a fim de beneficiarem como um todo à população, a despeito do pouco auxílio e incentivo econômico para torná-las realidade. Frente a isso, novas pesquisas que relacionem a resistência microbiana com as práticas na preparação, administração e infusão de antimicrobianos devem ser estimuladas, visto ser uma limitação do presente estudo.

Superar a resistência antimicrobiana é uma responsabilidade conjunta dos profissionais de saúde e usuários, evidenciando-se que assim como a utilização racional e responsável de tais medicamentos propiciam um declínio significativo no combate à resistência desses microrganismos, a adoção de estratégias básicas de prevenção, como a higienização adequada das mãos, a desinfecção de objetos de uso coletivo ou privativos, o

isolamento do contato com pessoas infectadas e a prática da educação continuada pelos profissionais da área são de extrema valia para assegurar que haja uma maior veracidade neste controle.

Compreender que somos os verdadeiros responsáveis por tal calamidade é o maior desafio a ser considerado, sustentando a ideologia do quão é imprescindível administrar os antibióticos de maneira adequada, na dosagem, horários e períodos determinados, beneficiará não só usuário como a população de forma abrangente, assim como, compreender a natureza como fonte inesgotável de recursos proveitosos a serem revelados na batalha contra os microrganismos patogênicos.

REFERÊNCIAS

1. Loureiro RJ, Roque F, Rodrigues AT, et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Rev Port Saúde Pública* 2016;34(1):77-84. doi: 10.1016/j.rpsp.2015.11.003
2. Rocha C, Reynolds ND, Simons, MP. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud [Internet]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2015 [citado em 2017 nov 12]; 32(1):139-145. Disponível em: <https://scielosp.org/pdf/rpmesp/2015.v32n1/139-145/es>
3. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations [Internet]. *Rev Antimicrob Resist* 2014 [citado 2017 nov 12]. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
4. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance [Internet]. 2016. [citado em 2017 abr 13]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
5. Lau JS, Kiss C, Roberts E, et al. Surveillance of life-long antibiotics: a review of antibiotic prescribing practices in an Australian Healthcare Network. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16(1):1-4. doi: 10.1186/s12941-017-0180-6
6. Ling LL, Schneider T, Peolpes AJ, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* 2015; 517 (7535):455-459. doi: 10.1038/nature14098
7. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death [Internet]. 2017. [citado em 2017 mai 22]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
8. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven Ways to Preserve the Miracle of Antibiotics. *Clin Infect Dis* 2013;56(10):1445-1450. doi: 10.1093/cid/cit070
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States [Internet]. 2013. [citado em 2017 jun 2]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>
10. Food and Drug Administration (FDA). New Drug Application Approval: Vibativ® (telavancin) [Internet]. 2013 [citado em 2017 set 5]. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM183838.pdf>
11. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance:

- global report on surveillance [Internet]. 2014 [citado em 2017 mai 13]. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
12. Novaretti MCZ, Aquino S, Piscopo MR. Controle de venda de antibióticos no Brasil: análise do efeito dos atos regulatórios no uso abusivo pelos consumidores [Internet]. RASM 2014 [citado em 2017 set 5]; 4(2):25-39. Disponível em: <http://www.saomarcos.br/ojs/index.php/rasm/article/view/72/79>
13. Fernandes MR, McCulloch JA, Vianello MA, et al. First Report of the Globally Disseminated IncX4 Plasmid Carrying themcr-1 Gene in a Colistin-Resistant *Escherichia coli* Sequence Type 101 Isolate from a Human Infection in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(10):6415-6417. doi: 10.1128/aac.01325-16
14. Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. *Virulence* 2013;4(2):185-191. doi: 10.4161/viru.22507
15. Sukkar E. Why are these so few antibiotics in the research and development pipeline? *Pharm J* 2013;297:520. doi: 10.1211/PJ.2013.11130209
16. Bal AM, David Z, Garau J, et al. Future trends in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection: An in-depth review of newer antibiotics active against an enduring pathogen. *J Global Anti Resist* 2017;10:295-303. doi: 10.1016/j.jgar.2017.05.019
17. Lin J, Nishino K, Roberts MC et al. Mechanisms of antibiotic resistance. *Front Microbiol* 2015;6(34):1-3. doi: 10.3389/fmicb.2015.00034
18. Dibrov P, Maddaford TG, Nelson J, et al. Development of a novel rationally designed antibiotic to inhibit a nontraditional bacterial target. *Can J Physiol Pharmacol* 2017;95(5):595-603. doi: 10.1139/cjpp-2016-0505
19. Bishop BM, Juba ML, Russo PS, et al. Discovery of Novel Antimicrobial Peptides from *Varanus komodoensis* (Komodo Dragon) by Large-Scale Analyses and De-Novo-Assisted Sequencing Using Electron-Transfer Dissociation Mass Spectrometry. *J Proteome Res* 2017;16(4):1470-1482. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00857
20. Oliveira ALD, Soares MM, Santos TCD, et al. Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária [Internet]. *Rev Uningá Rev* 2014 [citado em 2017 set 13]; 20 (3):65-71. <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/download/1598/1208/>
21. Lopes, HV. Antibióticos, resistência e novos mecanismos de ação [Internet]. *Rev Panam Infectol* 2009 [citado em 2017 set 13];11(2):67-68. <https://studylibpt.com/doc/1165139/antibi%C3%B3ticos--resist%C3%Aancia-e-novos-mecanismos-de-a%C3%A7%C3%A3o>.
22. Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature* 2016;535(7613):511-516. doi: 10.1038/nature18634
23. Coutinho HDM, Brito SMO, Leite NF, et al. Evaluación comparativa de la modulación de antibióticos frente a cepas bacterianas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus*. *Cien La Salud* 2015;13(3):345-354. doi: 10.12804/revsalud13.03.2015.02
24. Leuthner K, Buechler KA, Kogan D, et al. Clinical efficacy of dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). *Ther Clin Risk Manag* 2016;7(12): 931-940. doi: 10.2147/TCRM.S86330
25. Fala L. Sivextro (Tedizolid phosphate) approved for the treatment of adults with Acute Bacterial Skin and Skin-Structure Infections [Internet]. *Am Health Drug Benefits* 2015 [citado em 2017 set 13]; 8 (Spec Feature): 111-115. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665048/pdf/ahdb-08-111.pdf>
26. Brade KD, Rybak JM, Rybak MJ. Oritavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic in the treatment of gram-positive infections. *Infect Dis Ther* 2016;5(1):1-15. doi: 10.1007/s40121-016-0103-4
27. Giancola SE, Mahoney MV, Bias, TE. Critical evaluation of ceftolozane-tazobactam for complicated urinary tract and intra-abdominal infections. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12: 787-797. doi: 10.2147/TCRM.S83844
28. Food and Drug Administration (FDA). Drugs [Internet]. 2017 [citado 2017 dez 5]. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
29. Duin DV, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis* 2016;63(2):234-241. doi: 10.1093/cid/ciw243
30. Candel FJ, Peñuelas M. Delafloxacin: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2017;20(11): 881-891. doi: 10.2147/DDDT.S106071
31. Belley A, Lalonde SD, Arhin F, et al. Comparative In Vitro Activities of Oritavancin, Dalbavancin, and Vancomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in a Nondividing State. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(7): 4342-4345. doi: 10.1128/aac.00169-16
32. Corey G, Durkin M. New developments in the management of severe skin and deep skin structure infections – focus on tedizolid. *Ther Clin Risk Manag* 2015;22(11):857-62. doi: 10.2147/TCRM.S64553
33. Soge OO, Salipante SJ, No D et al. In Vitro Activity of Delafloxacin against Clinical *Neisseria gonorrhoeae* Isolates and Selection of Gonococcal Delafloxacin Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(5):3106-3111. doi: 10.1128/aac.02798-15
34. Maffioli SI, Zhang Y, Degen D, et al. Antibacterial nucleoside-analog inhibitor of bacterial RNA polymerase. *Cell* 2017;169: 1240-1248. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.042
35. Qin Z, John TM, Rebecca D, et al. Formicamycins, antibacterial polyketides produced by *Streptomyces formicae* isolated from African *Tetraponera* plant-ants. *Chem Sci* 2017;8(4):3218-3227. doi: 10.1039/c6sc04265a
36. Goldstein EJC, Tyrrell KL, Citron DM, et al. Anaerobic and aerobic bacteriology of the saliva and gingiva from 16 captive Komodo dragons (*Varanus komodoensis*): new implications for the “bacteria as venom” model. *J Zoo Wildl Med* 2013;44(2): 262-272. doi: 10.1638/2012-0022r1
37. Poirier AC, Schmitt P, Rafael DR, et al. Antimicrobial Histones and DNA Traps in Invertebrate Immunity: Evidences in *Crassostrea gigas*. *J Biol Chem* 2014;289(36):24821-24831. doi: 10.1074/jbc.m114.576546
38. Oliveira, JFA, Saito Â, Bido AT, et al. Defeating Bacterial Resistance

- and Preventing Mammalian Cells Toxicity Through Rational Design of Antibiotic-Functionalized Nanoparticles. *Scientific Reports* 2017;7(1):1-10. doi: 10.1038/s41598-017-01209-1
39. Thakur N, Garg G, Sharma PK, et al. Nanoemulsions: a review on various pharmaceutical application. [Internet]. *Glob J Pharmacy* 2012[citado em 2017 set 14];6(3):222-225. <https://pdfs.semanticscholar.org/fb84/30603d468ebef9cb5d66a70ce1aaa7574f42.pdf>.
40. Taniwaki, MH, John IP, Beatriz TI, et al. *Penicillium excelsum* sp. nov from the Brazil Nut Tree Ecosystem in the Amazon Basin'. *Plos One* 2015;10(12):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0143189
41. Fields FR, Lee SW, McConnell MJ. Using bacterial genomes and essential genes for the development of new antibiotics. *Biochem Pharmacol* 2017;15(134):74-86. doi: 10.1016/j.bcp.2016.12.002
42. Barbosa ASL, Guedes JS, da Silva DR et al. Synthesis and evaluation of the antibiotic and adjuvant antibiotic potential of organotin (IV) derivatives. *J Inorg Biochem* 2018;180:80-88. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2017.12.004
43. Yao J, Rock CO. Bacterial fatty acid metabolism in modern antibiotic discovery. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017;1862(11):1300-1309. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.09.014
44. Park JW, Nam SJ, Yoon YJ. Enabling techniques in the search for new antibiotics: Combinatorial biosynthesis of sugar-containing antibiotics. *Biochem Pharmacol* 2017;15(134):56-73. doi: 10.1016/j.bcp.2016.10.009
45. González-Bello C. Antibiotic adjuvants – A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics. *Bioorg Med Chem Lett* 2017;27(18):4221-4228. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.08.027
46. Bezerra CF, Camilo CJ, do Nascimento Silva MK, et al. Vanillin selectively modulates the action of antibiotics against resistant bacteria. *Microb Pathog* 2017;113:265-268. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.052
47. Luther A, Bisang C, Obrecht D. Advances in macrocyclic peptide-based antibiotics. *Bioorg Med Chem* 2018;26(10):2850-2858. doi: 10.1016/j.bmc.2017.08.006